

# Иммуновоспалительные и вазоактивные эндотелиальные факторы у больных с *Helicobacter pylori*-негативными гастропатиями и роль анемии при хронической сердечной недостаточности

А.Н. ШЕЛЕСТ, д. мед. н., профессор; А.Н. БОЙКО<sup>1</sup>; П.И. РЫНЧАК, к. мед. н.; Ю.А. КОВАЛЕВА, к. мед. н.; Б.А. ШЕЛЕСТ, к. мед. н.; О.И. ШУШЛЯПИН, к. мед. н.; О.В. ЛОМАКИНА, к. мед. н., доцент; М.А. ТУЧИНСКАЯ, к. мед. н.

/Харьковский национальный медицинский университет;  
<sup>1</sup> Городская клиническая больница №27, Харьков/

## Резюме

### Імунозапальні і вазоактивні ендотеліальні чинники у хворих з *Helicobacter pylori*-негативними гастропатіями та роль анемії при хронічній серцевій недостатності

О.М. Шелест, О.М. Бойко, П.І. Ринчак, Ю.О. Ковальова, Б.А. Шелест, О.І. Шушляпін, О.В. Ломакина, М.А. Тучинська

У крові хворих з *Helicobacter pylori*-негативними гастропатіями і хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного генезу визначено підвищення вмісту прозапальних цитокінів, що підтверджує положення про існування системної запальної відповіді у цій категорії пацієнтів. Обстежено 105 хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ) та ХСН II і III функціонального класу (ФК) і з *Hp*-негативними гастропатіями у віці 44–64 років. Визначали рівень гемоглобіну, МКВ, МСН, МСНС, гематокрит, креатинін сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації, сироваткове залізо колориметричним методом, ферритин і еритропоєтин імуноферментним методом. Із дослідження виключалися пацієнти з гострим коронарним синдромом, патологією шлунково-кишкового тракту та нирок, онкологічними захворюваннями і гострими кровотечами. Всі хворі одержували стандартне лікування. Встановлено, що ступінь підвищення концентрацій в крові таких цитокінів, як ІЛ-1 і ФНГ- $\alpha_1$ , має пряму залежність зі стадіями ХСН. Аналіз отриманих результатів свідчив про те, що розвиток гастропатії у хворих АГ 2-го ступеня з ХСН асоціюється з активацією імунного запалення і наростанням порушення функціонального стану ендотелію. Структура анемії при ХСН характеризувалася різним співвідношенням залізодефіцитної анемії та анемії хронічного захворювання при ХСН II, III, IV ФК із наростанням частоти їхнього поєднання по мірі прогресування серцевої недостатності. Рівень еритропоєтину наростає пропорційно тяжкості ХСН, що відображає стан еритропоєтинрезистентності, що властива анемії при ХСН.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, гастропатії, анемія, цитокіни, ендотелін, сироваткове залізо, ферритин, еритропоєтин

## Summary

### Immunoinflammatory and Vasoactive Endothelial Factors at the Patients with *Helicobacter pylori*-negative Gastropathies and Role Anaemia by a Chronic Heart Failure

O.M. Shelest, A.N. Boiko, P.I. Rynchak, Yu.O. Kovalyova, B.O. Shelest, O.I. Shushlyapin, O.V. Lomakina, M.A. Turchinskaya

The content of proinflammatory cytokine is increased in blood of the patients with *Helicobacter pylori*-negative gastropathies and with chronic heart failure (CHF) of an ischemic genesis. This confirms the theory of existence of the system inflammatory answer at this category of patients. 105 patients with essential arterial hypertension and CHF of II and III functional classes with *Helicobacter pylori*-negative gastropathies at the age of 44-64 years were examined. Patients with acute coronary syndrome, pathology of GIT and renal diseases, oncology and acute hemorrhages were not included. The level of hemoglobin, MKV, MCH, MCHC, haematocrit, creatinin, serum iron were determined by colorimetric method, ferritin and erythropoietin - by immune-enzyme analysis. All patients had standart treatment. It was established that degree of rising blood concentration of such cytokines as IL-1 and the TNF- $\alpha_1$  has direct dependence with stages of CHF. The Development of gastropathy at the patients with arterial hypertension of 2 degree and with CHF is associated with activation of an immune inflammation and increasing disturbance of an endothelium functional condition. Anemia's structure in CHF was characterized by different relations between asiderotic anemia and CDA in CHF of II, III, IV FC with increasing of their combination due to progressing of CHF. The level of erythropoietin was proportionally increased according to severity of CHF, which reflects the condition of erythropoietinresistancy, which is typical for anemia with CHF.

**Key words:** chronic heart failure, gastropathies, anaemia, cytokines, endothelin, ferritin, erythropoietin, serum iron

В последние годы была доказана роль целого ряда эндогенных механизмов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с *Helicobacter pylori*-негативными гастропатиями. Ведущую роль среди этих механизмов отводят нейрогуморальным системам, таким, как ренин-

ангиотензиновая, симпато-адреналовая, эндотелиновая, система цитокинов. Повышение в крови больных с ХСН содержания провоспалительных цитокинов подтверждает теорию существования системного воспалительного ответа у этой категории пациентов [2]. Имеются данные о том, что степень повышения

концентрацій в крові таких цитокинів, як інтерлейкін (ІЛ-1) і фактор некроза опухли (ФНО- $\alpha_1$ ), має пряму залежність со стадіями ХСН [12]. Это позволяет использовать их в качестве маркеров тяжести ХСН.

Причины повышения уровня провоспалительных цитокинов остаются окончательно не изученными. Среди них выделяют наличие механической нагрузки на эндотелиоциты, характерной для артериальной гипертензии (АГ), гипоксию и ишемию миокарда, увеличение концентрации в крови окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [15]. Среди негативных эффектов провоспалительных цитокинов описаны нарушение эндотелий-зависимой дилатации артериол, отрицательное инотропное действие на миокард, усиление апоптоза клеток миокарда и периферических мышц, прямое токсическое действие на миокард за счет стимуляции синтеза оксида азота в кардиомиоцитах путем индукции фермента iNOS, активация процессов интерстициального фиброза, индукция гипертрофии миокарда и процессов ремоделирования сердца [13].

Цитокины высвобождаются локально, в самой сердечной мышце, вследствие увеличения миокардиального стресса стенки желудка, а также в различных органах и тканях в ответ на гипоперфузию, гипоксию и оксидативный стресс [21]. Эффектами активации цитокинов являются увеличение генерации реактивных свободных радикалов, эндотелиальная дисфункция, апоптоз кардиомиоцитов и как следствие – нарушение структурно-функционального состояния сердца и сосудов [10].

Активация цитокинов при ХСН тесно связана с оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией [11]. Известно, что для больных с ХСН характерно повышение количества эндотелина (ЭТ-1) в периферической крови; степень этого повышения имеет прямую корреляцию с функциональным классом (ФК) ХСН, а сам повышенный уровень ЭТ-1 в крови считают независимым фактором риска общей летальности. Имеются данные о том, что ЭТ-1 способствует прогрессированию ремоделирования миокарда и камер сердца при ХСН, ускоряет процессы фиброза и накопления коллагена в миокарде, увеличивает задержку натрия в почках. При ХСН наблюдается дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилататорных факторов в пользу преобладания эндотелина и последующей вазоконстрикции. Этот дисбаланс обусловлен повышением синтеза эндотелина и снижением биодоступности оксида азота, который быстро удаляется высоко реактивными анионами кислорода, продуцируемыми под влиянием активации механизмов оксидативного стресса. Особенности активации цитокинового звена иммунной системы и нарушений функционального состояния эндотелия у больных с *Helicobacter pylori*-негативными гастропатиями и АГ с ХСН остаются недостаточно изученными [4].

В работах, посвященных влиянию анемии на течение и прогноз ХСН, показана прямая связь анемии с повышением летальности, частотой госпитализаций, тяжестью клинического течения и гемодинамических нарушений у больных ХСН, имеющих сниженный уровень гемоглобина. Возможны разные варианты сочетания анемии и ХСН: анемия как коморбидное заболевание (сочетание ХСН с патологией желудочно-кишечного тракта, почек, онкологическими заболеваниями), ХСН на фоне длительной анемии и ане-

мия вследствие ХСН. Патогенетическая структура собственно анемии, причиной которой явилась ХСН, – многофакторная и включает дефицит железа, витамина В<sub>12</sub>, фолатов, дисфункцию почек, цитокин-индуцированную анемию хронических заболеваний (АХЗ), гемодилюцию, а также ятрогенные факторы – длительный прием ацетилсалициловой кислоты, которая вызывает микрокровотечения и потерю железа, и прием ингибиторов АПФ, которые ингибируют синтез эритропоэтина в почках. Вместе с тем, значение указанных факторов в патогенезе анемии при ХСН в зависимости от стадии ХСН изучено недостаточно [5].

**Цель исследования** – изучить особенности иммуновоспалительных, вазоактивных и эндотелиальных изменений у пациентов с *Helicobacter pylori*-негативными гастропатиями и ХСН, а также определить патогенетические механизмы нарушений эритропоэза у больных с анемией, развившейся вследствие ХСН коронарного генеза, в зависимости от степени тяжести сердечной недостаточности.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 105 больных эссенциальной АГ с ХСН II и III ФК и *Hp*-негативными гастропатиями (медиана возраста которых составила 44–64 года), из них 40% – женщины. Уровень артериального давления (АД) у обследованных больных не превышал 179/109 мм рт.ст. (имела место АГ 2-й степени), медианы систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД составили 168 мм рт.ст. и 103 мм рт.ст. соответственно, достоверно отличаясь от показателей группы контроля ( $p < 0,05$ ). Длительность анамнеза АГ колебалась от 5 до 8 лет (медиана – 7 лет). Все больные предъявляли жалобы на периодическую головную боль, слабость, быструю утомляемость и одышку при физической нагрузке. Длительность дистанции, пройденной при тесте с 6-минутной ходьбой, варьировала от 151 до 388 м (медиана – 199 м) и была достоверно меньше значения в группе контроля ( $p < 0,05$ ). II ФК ХСН был диагностирован у 20 (19%) больных, III ФК – у 85 (81%). Все включенные в исследование пациенты имели сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца (медиана – 69%,  $p < 0,05$ ) и нарушения диастолической функции ЛЖ: 1-й степени – у 36 (34,3%) больных, 2-й степени – у 69 (65,7%). Медианы систолического давления легочной артерии (СДЛА) и конечно-диастолического диаметра (КДД) ЛЖ соответственно составили 23,0 и 16,2 мм рт.ст. и были больше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Медиана скорости ретроградной волны легочного кровотока (СРВАК) имела значение 37 см/с, превышая значение аналогичного показателя в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Также было проведено обследование 120 больных ХСН с анемией, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, заболеваниями, которые могли стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями, с диагностированными накануне госпитализации или в стационаре кровотечениями.

ХСН соответствовала II–IV ФК по NYHA. Диагноз анемии устанавливался в соответствии с критериями Медицинского комите-

та по стандартам гематології (ICST, 1989) – зниження концентрації гемоглобіна в венозній крові менше 120 г/л для жінок і менше 130 г/л для чоловіків [18].

Із числа обстежених було 53 (44,1%) чоловіки і 67 (55,9%) жінок, середній вік становив  $66,7 \pm 15,7$  років. ХСН II ФК діагностована у 49 пацієнтів, III ФК – у 42 і IV ФК – у 29 хворих.

Довготривалість анамнезу ХСН на фоні ІБС коливалася від 3 до 18 років, в середньому – 11,7 років; 45 (37,5%) хворих раніше перенесли гострий інфаркт міокарда, який у 3 (6,67%) пацієнтів ускладнився хронічною аневризмою серця. Гіпертонічна хвороба спостерігалася у 107 (89,17%) обстежених. Стабільна стенокардія II–III ФК була діагностована у 53 (44,17%) хворих. Фібриляція передсердь спостерігалася у 31 (25,83%) пацієнта: постійна форма – у 19 (15,83%), персистируюча – у 12 (10%). Сахарний діабет був у 19 (15,83%) хворих. Контрольну групу склали 14 хворих з ХСН I–II ФК ішемічного генезу без ознак анемії.

Хворим були виконані наступні методи обстеження: клінічний аналіз крові, визначення гематокриту, рівня мочевины і креатиніну сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації (СКФ), яку розраховували за формулою Cockcroft-Gault. Із інструментальних методів обстеження проводились електрокардіографія, рентген-дослідження органів грудної клітки, ехокардіографія, УЗД печінки і нирок, при необхідності – фіброгастроудоденоскопія.

Середній об'єм еритроцитів (фл або  $\mu\text{м}^3$ ) розраховували за формулою:  $\text{MCV} = (\text{гематокрит, \%}) / (\text{кількість еритроцитів, млн}) \times 10$ . Середнє вміщення гемоглобіна в еритроцитах (пг) розраховували за формулою:  $\text{MCH} = (\text{гемоглобін, г/100 мл}) / (\text{кількість еритроцитів, млн})$ . Середню концентрацію гемоглобіна в еритроциті (г/дл) розраховували за формулою:  $\text{MCHC} = ([\text{гемоглобін, г/100 мл}] / \text{гематокрит}) \times 100$ . Визначення концентрації заліза в сироватці крові проводили з використанням тесту «Железо Хромазуол В СР Моно» («Біофарма», Київ) колориметричним методом на фотометрі медичному аналітичному «Мефан 8001». Концентрацію феритину в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів «ІФА-ферритин» (ЗАО Алкор Біо, Санкт-Петербург), еритропоєтина – імуноферментним методом з використанням набору реагентів «ProCon EPO-HS» (ООО «Протеїновий контур», Санкт-Петербург). Імуноферментний аналіз проводили на приладі «Stat Fax 303 Plus».

Хворим надавали інгібітори АПФ і/або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, діуретики, серцеві глікозиди, нітрати, статини, антиагреганти, метаболічну терапію, по додатковим показанням – антиаритмічні засоби. Хворим з анемією середньої і тяжкої ступеня надавали впродовж 1 місяця препарат ранферон-12 в капсулах.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету статистичних програм «MathCAD» і «Microsoft Excel». Дані представлені в вигляді середніх величин, стандартного відхилення. Статистична значимість різних середніх визначена за критерієм F – Фішера.

## Результати і їх обговорення

У пацієнтів контрольної групи медіани рівнів в крові ІЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha_1$ , ЕТ-1 і простагландіна (ПГФ-1 $\alpha$ ) відповідно склали 33,83 пг/мл, 34,63 пг/мл, 7,18 пг/мл і 108,01 пг/мл. У хворих АГ з ХСН без гастропатії медіани рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha_1$  і ЕТ-1 склали 69,81 пг/мл, 74,15 пг/мл і 10,21 пг/мл і виявилися достовірно вищими контрольних значень ( $p < 0,01$ ). Медіана рівня в крові ПГФ1 $\alpha$  склали 87,32 пг/мл і була достовірно нижче, ніж в контролі ( $p < 0,01$ ).

У хворих АГ з ХСН *Нр*-негативними гастропатіями і умереним ризиком серцево-судинних ускладнень (ССО) значення медіан ІЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha_1$ , ЕТ-1 і ПГФ-1 $\alpha$  достовірно відрізнялися від контрольних і значень групи порівняння ( $p < 0,01$ ) і склали 80,68 пг/мл, 80,04 пг/мл, 10,77 пг/мл і 79,94 пг/мл. Порівняльна характеристика вмісту в крові хворих з ХСН ІЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha_1$  і вазоактивних ендотеліальних факторів представлена в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Порівняльна характеристика вмісту в крові провоспалительних цитокінів і вазоактивних ендотеліальних факторів у хворих з хронічною серцевою недостатністю

Показатель	Контроль-ная группа	Больные с ХСН без гастропатии (n=24)	Больные с ХСН, умеренным риском ССО и гастропатией (n=40)	Больные с ХСН, высоким риском ССО и гастропатией (n=65)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	33,83	69,81*	80,68*^	75,20*^
ФНО- $\alpha_1$ , пг/мл	34,63	74,15*	80,04*^	87,23*^+
ЭТ-1, пг/мл	7,18	10,21*	10,77*^	10,99*^
ПГФ1 $\alpha$ , пг/мл	108,01	87,32*	79,94*^	78,75*^

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ССО – сердечно-сосудистые осложнения; \* – статистические различия со значениями группы контроля ( $p < 0,05$ ); ^ – статистические различия со значениями группы больных без гастропатии ( $p < 0,05$ ); + – статистически различия со значениями группы больных с умеренным риском ССО ( $p < 0,05$ ).

У хворих з високим ризиком ССО відзначалося подальше підвищення рівнів ФНО- $\alpha_1$  і ЕТ-1. Їх медіани склали 87,23 пг/мл і 10,99 пг/мл з достовірними відмінностями від значень аналогічних параметрів контрольної групи ( $p < 0,01$ ) і групи хворих без гастропатії ( $p < 0,01$ ). Медіана ІЛ-1 $\beta$  у хворих з високим ризиком ССО склали 75,2 пг/мл і була недостовірно нижче показателя в групі хворих з умереним ризиком ССО ( $p > 0,05$ ) і достовірно вище, ніж в контрольній і референтній групах ( $p < 0,01$ ). Медіана рівня в крові ПГФ1 $\alpha$  у хворих з високим ризиком ССО мала найбільш низьке значення (78,75 пг/мл), яке достовірно відрізнялося від значень аналогічного показателя в контрольній і референтній групах ( $p < 0,01$ ), але не мала достовірних відмінностей за показателем групи хворих з умереним ризиком ССО ( $p > 0,05$ ).

При порівняльному аналізі результатів дослідження вмісту в крові цитокінів і вазоактивних ендотеліальних факторів у хворих з різним рівнем серцево-судинного ризику виявилось, що достовірні відмінності були тільки

в содержании в крови ФНО- $\alpha_1$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о наиболее выраженной связи этого показателя с прогнозом у данной категории больных.

Участие цитокинов в патогенезе *Нр*-негативных гастропатий с кардиальной патологией и явлениями ХСН предусматривает возможность эффективного лечения заболевания с помощью новых классов лекарственных препаратов – ингибиторов синтеза и ингибиторов активности ФНО- $\alpha$ , препаратов, влияющих на функцию эндотелия [17]. Классические средства лечения ХСН (ИАПФ) положительно воздействуют на функцию эндотелия, что приводит к изменениям иммунных и воспалительных механизмов при сердечной недостаточности. А это, в свою очередь, приводит к гемодинамической разгрузке и снижению систолического стресса в результате снижения синтеза провоспалительных цитокинов в миокарде и периферических тканях.

В общей группе больных с ХСН и *Нр*-негативными гастропатиями ФК ХСН статистически значимо коррелировал с уровнями изучаемых провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов: с ИЛ-1 ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ), ФНО- $\alpha_1$  ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,01$ ), ЭТ-1 ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,01$ ), ПГФ1 $\alpha$  ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 2).

В группе больных с умеренным риском ССО ФК ХСН статистически значимо коррелировал с ИЛ-1 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ), ФНО- $\alpha_1$  ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,01$ ) и ЭТ-1 ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 3).

**Таблица 2.** Корреляция уровней провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов с функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) у больных с *Нр*-негативной гастропатией ( $n = 105$ )

Параметры корреляции	Коэффициент корреляции (r)	Статистическая значимость (p)
ИЛ-1 & ФК ХСН	0,44	< 0,01
ФНО- $\alpha_1$ & ФК ХСН	0,42	< 0,01
ЭТ-1 & ФК ХСН	-0,53	< 0,01
ПГФ1 $\alpha$ & ФК ХСН	-0,29	< 0,01

**Таблица 3.** Корреляции уровней провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов с функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) у больных с *Нр*-негативной гастропатией и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений ( $n = 40$ )

Параметры корреляции	Коэффициент корреляции (r)	Статистическая значимость (p)
ИЛ-1 & ФК ХСН	0,49	< 0,01
ФНО- $\alpha_1$ & ФК ХСН	0,51	< 0,01
ЭТ-1 & ФК ХСН	-0,50	< 0,01

**Таблица 4.** Корреляция уровней провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов с функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) у больных с *Нр*-негативной гастропатией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ( $n = 65$ )

Параметры корреляции	Коэффициент корреляции (r)	Статистическая значимость (p)
ИЛ-1 & ФК ХСН	0,45	< 0,01
ФНО- $\alpha_1$ & ФК ХСН	0,43	< 0,01
ЭТ-1 & ФК ХСН	-0,46	< 0,01

У больных с высоким риском ССО ФК ХСН имел достоверную корреляцию с ИЛ-1 ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ), ФНО- $\alpha_1$  ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,01$ ) и ЭТ-1 ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 4).

Эти данные свидетельствовали об участии факторов иммунного воспаления и вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании ХСН [7].

В представленной таблице 5 показано, что по мере утяжеления ХСН наблюдалась следующая динамика показателей эритропоеза: степень снижения уровня гемоглобина нарастала пропорционально степени тяжести ХСН, достоверно отличаясь от контроля при II, III, IV ФК ХСН ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно), при сопоставлении II и III ФК ( $p < 0,05$ ), II и IV ФК ( $p < 0,01$ ), III и IV ФК ( $p < 0,05$ ). Значение среднего объема эритроцита (МКВ) при II и III ФК ХСН не отличалось от нормы, что отражает преимущественно нормоцитарный характер анемии, при IV ФК ХСН показатель среднего объема эритроцитов достоверно снижался ( $p < 0,05$ ), указывая на микроцитоз. Динамика цветности анемии была следующей: при II и III ФК ХСН значения цветного показателя, МСН и МСНС были в пределах нормы, что свидетельствует о преобладании нормохромной анемии; у больных с IV ФК ХСН значения ЦП, МСН и МСНС достоверно снижались ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  соответственно), отражая гипохромный характер анемии. Таким образом, для ХСН II и III ФК характерна нормохромная нормоцитарная анемия, что согласуется с данными литературы; вместе с тем, ХСН более высокого IV ФК характеризовалась преимущественно гипохромной микроцитарной анемией [3].

По мере прогрессирования ХСН происходило снижение уровня сывороточного железа: при II ФК ХСН на 30,3% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), при III ФК – на 48,9% ( $p < 0,01$ ), при IV ФК – на 64,6% ( $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты были получены другими авторами. Можно выделить следующие причины снижения уровня сывороточного железа у больных с ХСН: истинный дефицит железа вследствие венозного застоя в желудочно-кишечном тракте и мальабсорбции, неполноценного питания, кахексии, потери железа при приеме ацетилсалициловой кислоты. С другой стороны, немаловажное значение при ХСН имеет перераспределительный дефицит железа, связанный с индуцированной цитокинами анемией хронического заболевания. Параллельно с цитокинами в этом процессе важную роль выполняет железорегулирующий острофазовый белок гепсидин, который образуется в печени под влиянием цитокинов, преимущественно – ИЛ-6. Гепсидин выполняет связующую роль между иммунными механизмами и нарушениями обмена железа, ингибируя абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке и активируя захват железа макрофагами с уменьшением доступа железа к гемопоэзу. Ведущее значение для дифференциации истинного и перераспределительного дефицита железа имеет определение уровня сывороточного ферритина – белка, выполняющего железозапасующую функцию. Ферритин печени выполняет основную функцию депо железа, ферритин слизистой оболочки толстого кишечника отвечает за перенос железа к трансферрину плазмы, ферритин системы макрофагов обеспечивает абсорбцию железа после деструкции эритроцитов. Уровень сывороточного ферритина рассматривается как показатель запасов железа и достоверно отражает суммарный пул железа в организме. Следует



отметить, что нормальные значения уровня сывороточного ферритина у мужчин значительно выше, чем у женщин, если сравнивать женщин репродуктивного возраста. Однако при наступлении менопаузы уровень сывороточного ферритина у женщин становится таким же, как и у мужчин, а все обследованные авторами женщины были в постменопаузальном периоде [9].

Анализ полученных результатов свидетельствует о повышении уровня сывороточного ферритина у пациентов с ХСН, среднее значение которого достоверно превышает норму при ХСН II, III, IV ФК ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  соответственно), но не отличается между группами больных с разными ФК ХСН ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, обращает внимание существенный разброс индивидуальных значений ферритина от субнормальных до повышенных, что отмечается при всех стадиях ХСН. Так, у больных ХСН II ФК при среднем показателе СФ  $252,4 \pm 20,3$  нг/мл колебания уровня СФ составили от 10,3 до 310,7 нг/мл, при III ФК ХСН –  $225,1 \pm 24,6$  нг/мл, от 14,6 до 296,7 нг/мл соответственно, при IV ФК ХСН среднее значение ферритина составило  $214,8 \pm 38,6$  нг/мл, диапазон показателей – от 18,2 до 310,4 нг/мл. Полученные результаты подтверждают положение о неоднозначности структуры анемического синдрома при ХСН.

Наиболее частыми причинами анемических состояний при ХСН являются железодефицитная анемия (ЖДА) и АХЗ, частота встречаемости которых по данным литературы несколько отличается [20], реже отмечается снижение уровня витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты. Вместе с тем, сведений о структуре анемических состояний при стадиях ХСН в доступной литературе не найдено. Авторы провели анализ структуры анемии при II, III и IV ФК ХСН в соответствии с дифференциально-диагностическими критериями ЖДА и АХЗ [6].

Критериями АХЗ являются умеренное снижение сывороточного железа не менее 10,7 мкмоль/л, повышенный уровень сывороточного ферритина, нормохромия и нормоцитоз (отсутствие изменений показателей MCV, MCH, MCHC, цветной показатель 0,8–1,0). Согласно данным литературы АХЗ появляется через 1–2 месяца от начала основного события, ее вызывающего, поэтому при ХСН, которая развивается в течение более длительного периода, развитие АХЗ вполне закономерно [5].

ЖДА характеризуется гипохромией (ЦП  $< 0,8$ , MCHC  $< 31,5$  г/дл) микроцитозом (MCV  $< 80$  фл), снижением сывороточного железа  $< 10,7$  ммоль/л, снижением уровня ферритина ниже нормы.

Сочетание АХЗ и ЖДА диагностировалось при снижении уровня железа, низком или нормальном уровне ферритина, гипохромии, микроцитозе в сочетании с нормоцитозом.

В соответствии с указанными критериями при II ФК ХСН АХЗ была диагностирована у 72% больных, ЖДА – у 20%, их сочетание – у 8% пациентов. У пациентов ХСН III ФК АХЗ диагностирована у 43% больных, ЖДА – у 27%, их сочетание – у 30% больных; при IV ФК ХСН у большинства (88%) обследованных имело место сочетание АХЗ и ЖДА. Обращает внимание снижение показателя гематокрита до 35% при IV ФК ХСН, что отражает гемодилюцию как существенный компонент анемии при высоком ФК ХСН. Однако достоверные данные о роли гемодилюции в развитие анемии при ХСН были получены с помощью альбумина, меченного  $^{131}I$  [14].

Важным звеном эритропоэза является эритропоэтин – гемопоетический фактор роста, который регулирует пролиферацию

и дифференцировку клеток-предшественников эритроидного ряда – эритробластов, стимулирует в костном мозге синтез гемоглобина и созревание эритроцитов. Эритропоэтин синтезируется в почках, его продукция индуцируется гипоксией, падением напряжения кислорода в артериальной крови, в том числе при анемии. Результаты, представленные в таблице 5, свидетельствуют об увеличении уровня эритропоэтина у больных ХСН, прогрессирующим по мере утяжеления сердечной недостаточности. Различия были достоверны при сравнении ХСН II, III, IV ФК с контролем ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно), II и III ФК ( $p < 0,05$ ), II и IV ФК ( $p < 0,01$ ). Обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и гемоглобина ( $r = -0,516$ ,  $p < 0,01$ ) свидетельствует о развитии резистентности к эритропоэтину. Одновременно с увеличением концентрации эритропоэтина (ЭПО) ухудшились показатели функции почек, на это указывает нарастание уровня креатинина сыворотки крови и снижение СКФ, различия достоверны при сравнении группы больных с ХСН II ФК ( $p < 0,05$ ) и ХСН IV ФК ( $p < 0,01$ ). Полученное несоответствие между увеличением уровня эритропоэтина и нарастанием степени дисфункции почек демонстрирует, что причиной увеличения уровня ЭПО при ХСН является не столько снижение функции почек, а иные механизмы, связанные с собственно патогенезом ХСН. В литературе имеются указания как на снижение уровня ЭПО при ХСН, соответствующее нарушению функции почек [1], однако чаще встречаются работы, в которых найдено увеличение значений эритропоэтина, происходящее пропорционально степени тяжести ХСН.

Показано, что при ХСН в случае причины анемии, не связанной с патологией почек, наблюдается экспотенциальный рост уровня эритропоэтина [19]. Избыток ЭПО в организме при анемии у больных ХСН называется эритропоэтинрезистентностью, которая развивается вследствие одновременного увеличения синтеза ЭПО почками в ответ на гипоксию в сочетании с цитокин-опосредованным угнетением чувствительности эритроидных клеток к ЭПО и как следствие – недостаточным ответом костного мозга на эритропоэтин.

Резистентность к ЭПО является характерной частью патогенеза АХЗ, в связи с чем неадекватная продукция ЭПО при ХСН является одним из проявлений АХЗ [8]. По данным R. Means, при ЖДА, которая также имеет место при анемии вследствие ХСН, содержание ЭПО увеличивается. Высокий уровень ЭПО является компенсаторной реакцией, направленной на стимуляцию эритроидного кроветворения, однако низкий уровень сывороточного железа ограничивает эритрогенез. Возможно, определенный вклад в увеличение уровня эритропоэтина при анемии вследствие ХСН вносит усиление его синтеза в печени. В норме печень синтезирует до 10% эритропоэтина. По последним данным в условиях гипоксии тканей синтез ЭПО в печени усиливается и соотношение почечной и печеночной фракций ЭПО составляет 2:1. Этот факт связывают с появлением в крови фактора Hif-2-альфа (Hypoxia-inducible factors), который образуется при гипоксии некоторыми клетками, в том числе клетками печени, и стимулирует выделение ЭПО [16].

Таким образом, патогенетическая структура анемии вследствие ХСН неоднородна и многофакторная, что имеет большое значение как для понимания механизмов нарушений эритропоэза при ХСН, так и для выбора оптимальной терапии.

## Выводы

1. У больных с ХСН и *Hr*-негативной гастропатией по сравнению с больными без гастропатии имеют место достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов и ЭТ-1 и достоверно меньший уровень в крови ПГФ1 $\alpha$ , т.е. развитие гастропатии у больных АГ 2-й степени с ХСН ассоциируется с активацией иммунного воспаления и нарастанием нарушения функционального состояния эндотелия.
2. У больных с различным уровнем сердечно-сосудистого риска отмечалось, что достоверные различия имелись только в содержании в крови ФНО- $\alpha_1$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о наиболее выраженной связи этого показателя с прогнозом у данной категории больных.
3. Снижение гемоглобина и сывороточного железа у больных ХСН ишемического генеза имеет прямую связь с нарастанием степени тяжести сердечной недостаточности.
4. Структура анемии у пациентов с ХСН характеризуется разным соотношением ЖДА и анемии АХЗ при ХСН II, III, IV ФК с нарастанием частоты их сочетания по мере прогрессирования сердечной недостаточности.
5. Увеличение уровня эритропоэтина пропорционально нарастанию ФК ХСН, что отражает состояние эритропоэтинрезистентности, свойственной анемии при ХСН.

## Литература

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003 – Т. 4, №5. – С. 224–228.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. // Кардиология. – 2008. – №2. – С. 6–16.
3. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кириенко Т.С. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр. кард. журнал. – 2004. – №3. – С. 111–116.
4. Воронков Л.Г. Нормализация ЧСС как терапевтическая задача при ХСН: проблемы и перспективы // Укр. кард. журн. – 2007. – №5. – С. 55–62.
5. Гайдучова С., Выдыборец С. Железодефицитная анемия // Ліки України. – 2004. – №7–8. – С. 33–36.
6. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии. – К.: Логос, 2004. – 408 с.
7. Денисов Е.Н., Коц Я.И., Бахтияров Р.З., Гуманова Н.Г. Влияние эндотелия и оксида азота на тонус сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью // Тер. архив. – 2007. – №12. – С. 44–47.
8. Напалков Д., Панферов А., Сулимов В. Анемия и хроническая сердечная недостаточность: очевидные факты и нерешенные вопросы // Врач. – 2007. – №6. – С. 18–22.
9. Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондарев Д.К. и др. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний // Гематол. и трансфузиол. – 2003. – Т. 48, №2. – С. 36–41.
10. Ребров А.П., Толстов С.Н. Клинико-диагностические значения активности цитокинов и изменения морфофункциональных параметров сердца у больных сердечно-сосудистой недостаточностью и возможные корреляции выявленных нарушений симвастатином // Кардиология. – 2007. – №5. – С. 14–18.
11. Сажина Е.Ю., Козлова И.В., Ребров А.Л., Альтулер М.Ю. Выраженность воспаления и эндотелиальной дисфункции при лечении ХСН у больных ИБС // Клин. медицина. – 2006. – №12. – С. 20–24.
12. Серкова В.К., Майко О.В. Динаміка сироваткового рівня цитокінів і С-РП у хворих з ХСН під впливом терапії інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента і  $\beta$ -адреноблокаторів // Серце і судини. – 2007. – №1. – С. 81–86.
13. Чернопопская О.М. Диагностика сердечной недостаточности та сучасна концепція ремоделювання лівого шлуночка: роль ультразвукового дослідження серця // Укр. кард. журн. – 2007. – №2. – С. 92–99.
14. Androne A.-S., Katz S., Lund L. et al. Hemodilution Is Common in Patients With Advanced Heart Failure // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 226–229.
15. Dandona P., Ghanim H., Brooks D. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, №4. – P. 731–741.
16. Erinn B., Rankin and Mangatt P. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 1068–1077.
17. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction // N. Eng. J. Med. – 2008. – Vol. 359, №23. – P. 2456–2467.
18. Means R. Recent Development in the anemia of chronic disease // Current Hematology Report. – 2003. – Vol. 2. – P. 116–121.
19. Nanas J., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48 (12). – P. 2485–2489.
20. Nanas J., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48 (12). – P. 2485–2489.
21. Schoonover Lori L. Oxidative stress and the role of antioxidants in Cardiovascular risk reduction // Prog. Cardiovasc. Nurs. – 2001. – Vol. 16, №1. – P. 30–32.